4

Ueber

primäres Lebercarcinom.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Martin Jaster

approb. Arzt

aus Zippnow (Westpreussen).

Würzburg.

ANTON BOEGLER'SCHE BUCHDRUCKEREI

1889.

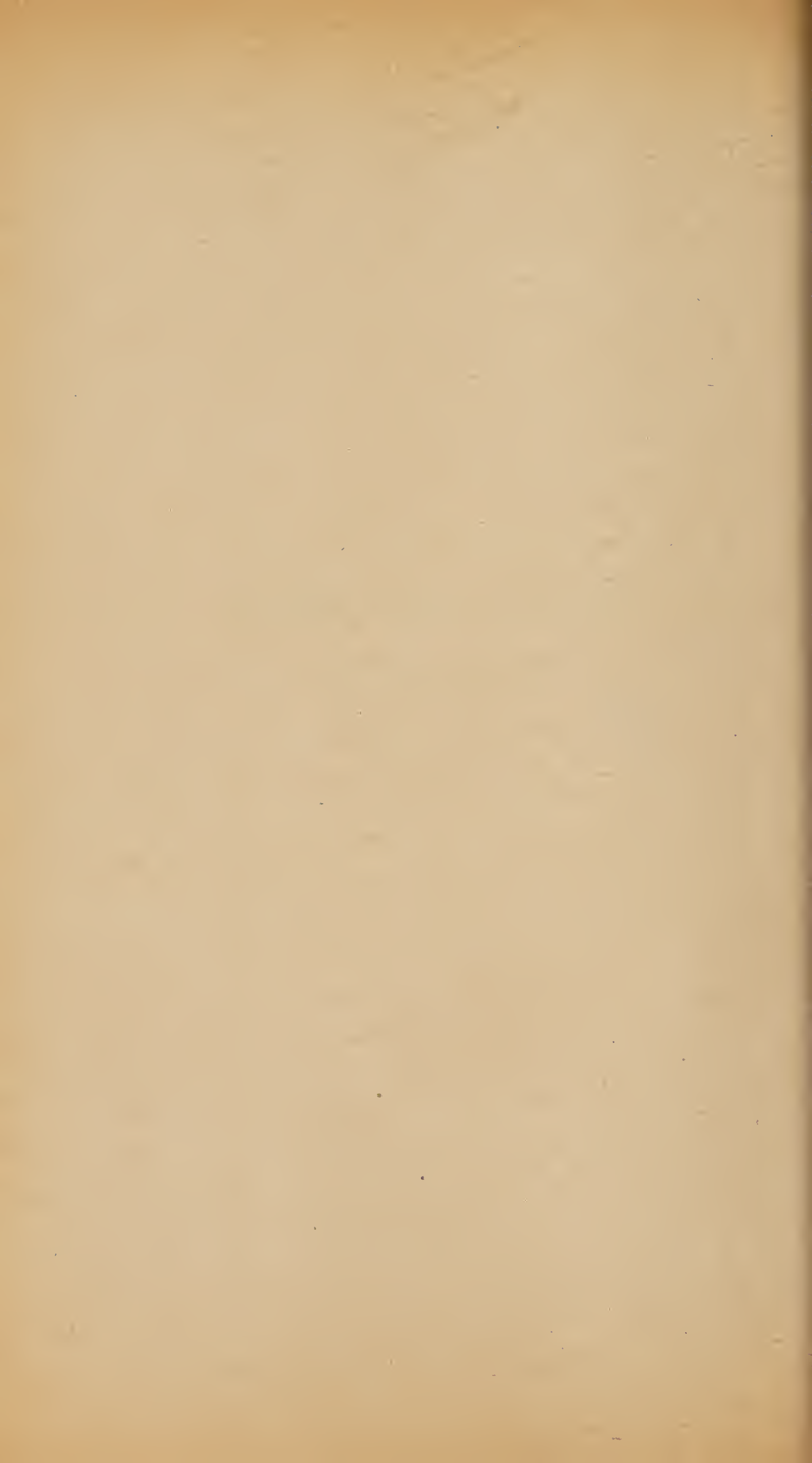
Referent: Herr Hofrath Prof. Dr. Rindfleisch.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.



Die Häufigkeit der Carcinome hat schon seit Jahrzehnten die berufensten Forscher zu zahlreichen uod sorgfältigen Studien und Untersuchungen über die Entwicklung und histologische Zusammensetzung derselben veranlasst. Wenn nun hierüber auch bis jetzt noch keine Einigung erzielt ist, so haben doch diese Untersuchungen unsere Kenntnisse über die Histogenese des Krebses, seine Häufigkeit in den einzelnen Organen und seinen Verlauf zu grosser Klarheit gebracht.

Zu jenen Organen nun, in welchen die Krebse zu den häufigsten pathologischen Befunden gehören, darf wohl an erster Stelle die Leber gerechnet werden. Aber die mächtigste Anzahl dieser Krebserkrankungen der Leber kommt durch Metastase zu Stande, wozu die Leber durch ihre Lage und ihre Verhältnisse zu den meisten Organen der Unterleibshöhle, welche oft carcinomatös erkranken, aber auch durch den eigenthümlichen Bau ihres Parenchyms, sowie durch die mächtige Entwicklung und die Doppelnatur ihres Gefässbaues sehr geeignet ist, während primär der Leberkrebs zu den Seltenheiten gerechnet werden darf. *Virchow* sagt, dass, so häufig dieses Organ secundär ergriffen würde, so selten primär carcinomatös entarte.

Der Güte des Herrn Hofrat Prof. Dr. *Rindfleisch* verdanke ich es in Folgendem über einen primären Leberkrebs

berichten zu können. Der Fall kam Mitte April 1887 zur Obduktion, nachdem Patient in poliklinischer Behandlung gestanden hatte, weshalb ich nicht im Stande bin eine genaue Krankengeschichte zu geben. Herr Dr. *Müller,* erster Assistenzarzt an der hiesigen Poliklinik, welchem ich an dieser Stelle nochmals meinen besten Dank auszusprechen mir erlaube, hatte die ausserordentliche Freundlichkeit mir aus der Krankengeschichte des Patienten einige Daten, soweit sie ihm erinnerlich, mitzutheilen.

Georg Lauer, 75 Jahre alt, Potator, soll vor 12 Jahren an Wassersucht erkrankt gewesen sein. Anderweitige frühere Erkrankungen desselben sind nicht bekannt.

Seit einer Reihe von Jahren stand derselbe wegen eines sehr grossen, chronischen Unterschenkelgeschwüres in poliklinischer Behandlung. Andere Beschwerden gab er nie an. Etwa 2 Monate vor seinem Tode klagte derselbe über heftige Schmerzen in der Magen- und Lebergegend. Es traten Verdauungsbeschwerden und von Zeit zu Zeit starkes Erbrechen auf. Der Appetit wurde gering, und litt Patient an starker Obstipatio. Zugleich gab er an, stark abzumagern.

Die Untersuchung ergab in der That starke Abmagerung, leichte ikterische Färbung des ganzen Körpers, am deutlichsten an der Conjunctiva sichtbar. Magengegend auf Druck etwas empfindlich, die Lebergegend sehr schmerzhaft. Leber deutlich fühlbar, hart, resistent. Dagegen konnte eine höckrige Beschaffenheit nicht konstatirt werden. Die Perkussion ergab eine beträchtliche Vergrösserung der Leber, etwa 4 Finger breit über den Rippenbogen hervorragend.

Erscheinungen von Seite der Niere nicht vorhanden. Ebenso die Milz nicht vergrössert.

Gegen Ende des Leidens steigerten sich die Störungen. Der Appetit wurde immer geringer; die unteren Extremitäten und die Augen waren leicht ödematös geschwellt. Ascites fehlte; dagegen ist der Unterleib leicht tympanitisch aufgetrieben. Die Abmagerung hat beständig zugenommen, und

besteht ausgesprochenste Cachexie. Patient ging an völliger Erschöpfung zu Grunde.

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass im letzten Stadium der Krankheit das Unterschenkelgeschwür ausgesprochene Neigung zur Heilung zeigte. Fieber während des ganzen Verlaufs nicht vorhanden.

Leider bin ich nicht im Stande über den Obduktionsbefund nähere Mittheilungen zu machen. Herr Dr. *Fütterer*, der dieselbe leitete, theilte mir aber mit gewohnter Liebenswürdigkeit mit, dass sich nach genauer Untersuchung an keinem anderen Organe krebsige Entartungen gefunden hätten, weshalb ich wohl nicht anstehen darf, dieses Neoplasma als einen primären Krebs anzusehen.

Der makroskopische Befund der Leber nun, den ich noch in frischem Zustande aufzunehmen in der Lage war, ist folgender:

Das Organ zeigt ausgedehnte Verwachsungen mit dem Zwergfelle. Die gesammte Oberfläche der Leber bietet eine unebene höckrige Beschaffenheit dar. Fünf solcher Höcker präsentiren sich als über wallnussgrosse, kegelförmige Erhebungen, während viele kleinere fühlbar, andere auch sichtbar sich von der Oberfläche abheben. Die Oberfläche der Höcker ist glatt. Nirgends sind centrale Einsenkungen wie sie vielen Krebsknoten zukommen, zu bemerken. Ebenso ist die getrübte Serosa der Leber im Ganzen glatt anzufühlen, mit Ausnahme der Verwachsungsstellen mit dem Zwergfelle.

Das Organ erscheint stark vergrössert. Die Vergrösserung vertheilt sich fast gleichmässig auf den R. und L. Lappen. In der Breite misst die Leber 28 cm, in der Höhe 22 cm, und ihre grösste Dicke beträgt 13 cm. Nach den Rändern zu fällt sie fast steil ab, so dass die Flächen in mehr weniger rechtwinkligen Kanten zusammenstossen, die Consistenz ist resistenter, als die des normalen Lebergewebes. Das Organ fühlt sich fest und derb an.

Die Farbe der Leberoberfläche wechselt zwischen orange-gelb bis braunroth. Letztere Farben besitzen besonders die grösseren Höcker, während die kleineren Knoten beide Farben zeigen. An anderen Stellen wieder ist orange die Grundfarbe, welche von zahlreichen, anastomosierenden, braunroth gefärbten Balken durchgezogen ist, so gleichsam Felder darstellend.

Bei einem Durchschnitte der Breite nach zeigt sich das ganze Organ von zahlreichen, mehr weniger grossen Knoten durchsetzt. Von diesen ist die grösste Anzahl, besonders die grösseren Knoten, von einem mehr fleischfarbenen Aussehen und härterer Beschaffenheit; andere dagegen haben wieder ein mehr weissliches Aussehen, und noch andere sind in völliger Verfettung begriffen. Am Hilus der Leber findet sich die grösste Verbreitung der Knoten, sowohl was ihre Anzahl, als auch ihre Grösse betrifft. Ja es scheinen hier die einzelnen Knoten untereinander zu confluiren und einen einzigen grossen Knoten darzustellen. Aus den meisten Knoten quillt auf der Schnittfläche ein reichlicher Krebssaft von schmutzig-trüber Farbe hervor, während die Schnittfläche anderer wieder ganz trocken erscheint.

Neben diesen zahlreichen Knoten nun findet sich erhaltenes Leberparenchym. Dasselbe ist von gelblicher Färbung. Die Contouren der Acini treten in Folge einer Fettinfiltration 2. Grades deutlich hervor.

Kommen wir nun nach dieser makroskopischen Beschreibung des Leberpräparates zu der mikroskopischen Untersuchung der aus verschiedenen Theilen der Leber entnommenen Objekte, welche leider durch eine unrichtige Behandlung mit *Müller*'scher Flüssigkeit wenig brauchbar geworden sind, so finden wir ungefähr Folgendes.

In allen Knoten findet sich ein alveoläres Netzwerk von Bindegewebe, welches von grösseren Bindegewebszügen nach allen Richtungen ausgehend schmale, meist längliche, zuweilen auch runde Hohlräume einschliesst, die mit epithe-

lioiden Zellen angefüllt sind, deren protoplasmatischer Hof die verschiedenste Grösse und die verschiedenartigsten Formen zeigt. Von der platten Form bis zur Cilynderform sind alle Abstufungen vorhanden. Auch die Grösse der Kerne ist überall variabel; doch kann man sie nicht nur in Bezug auf Grösse, sondern auch auf Form mit Leberzellen-Kernen vergleichen. Stellenweise findet man lacunenartig erweiterte Bluträume, zwischen welchen schollige und körnige, pigmenthaltige Massen, oft sternförmig angeordnet vorgefunden werden; Massen, welche zu Grunde gegangenen Leberzellenbalken entsprechen dürften.

Im Innern der Knoten findet sich, in der Gegend des Centrums derselben, meist körniger Zerfall der dieselben bildenden Zellenmassen, während in ihrer Umgebung Bindegewebswucherung vorhanden ist, zwischen derem Produkte auch kleine und grössere Ansammlungen von Blutserum vorkommen.

Die erwähnten Knoten sind durchaus nicht als circumscripte Gebilde anzusprechen. Mikroskopisch finden sich überall in ihrer Umgebung zerstreut, oft ganz isolirt auftretende Alveolenbildungen; Alveolen, deren Lumen mit Zellen, wie die oben erwähnten ausgefüllt ist. Die zwischen diesen übrig bleibenden Leberabschnitte zeigen ebenfalls keine normale Beschaffenheit, sondern starke Erweiterung und Fülle ihrer Blutbahnen, zwischen welchen wieder bräunlich gekörnte Stränge verlaufen, die ziemlich zahlreiche, leere runde Hohlräume von der Grösse eines weissen Blutkörperchen oder mehr aufweisen, fast nirgends aber gefärbte Kerne enthalten (braune Atrophie mit Fettinfiltration).

Zu erwähnen ist ferner noch das Vorkommen von drüsenschlauchartig angeordneten Zellenmassen in fast allen Theilen der Präparate.

Betrachten wir jetzt die Ansichten der Autoren über die Entstehung und histologische Zusammensetzung des Krebses etwas näher.

Ehe das Mikroskop uns über den feineren Bau der Organe Auskunft gab, herrschten die verschiedensten und unsichersten Vorstellungen sowohl über den Bau der Organe selbst, als auch über die in ihnen entstandenen Geschwülste. Beim Krebs unterschied man einen Scirrhus und einen Cancer occultus et apertus.

A. G. Richter (Wundarzneikunst 1799) nennt den Scirrhus eine harte, schmerzhafte Geschwulst in einem drüsigen Theile mit einer Anlage zum Krebs. Doch behauptet er schon, dass der Krebs einen sehr verschiedenen Ursprung nehmen könne, wenn auch in der Regel die Drüsen die Ursprungsstätte seien, d. h. dass er sich aus einem Scirrhus entwickle. Man betrachtete das Carcinom mehr als ein örtliches Leiden, und zwar nicht als ein Neoplasma, sondern als eine Degeneration. Man achtete nicht darauf dass das nämliche Leiden in den Lymphdrüsen und in entfernteren Organen auftrete; und über die Bösartigkeit entschied erst der Verlauf und Ausgang der Krankheit.

Als man aber das Mikroskop zu handhaben und zu gebrauchen lernte, suchte man alsbald die anatomische Beschaffenheit der Gewächse zur Diagnose zu verwerthen. Es bildeten sich nun Ansichten heraus, nach welchen aus der Anwesenheit besonderer Elemente oder specifischen Zellen die Diagnose „Krebs“ gestellt wurde. Besonders fand letztere Ansicht schnell zahlreiche Anhänger. — Bald fing man nun aber auch an sich zu fragen: „Woher stammen diese specifischen, sogenannten Krebszellen“?, eine Frage, die denn auch auf die verschiedenste Weise beantwortet wurde.

Lange Zeit hindurch war nun *Virchow*'s Lehre, nach welcher der Krebs resp. die Krebszellen das Produkt einer Wucherung der Bindegewebszellen seien, dominirend. *Thiersch* war der erste, der in seiner berühmten Arbeit „der Epi-

thelialkrebs namentlich der Haut" Leipzig 1865 gegen *Virchow* auftrat und nachwiess, dass derselbe aus einer Wucherung der drüsigen Elemente, namentlich der Epithelien der Talg- und Schweissdrüsen hervorgehe. Zur Erklärung des Vorkommens von Krebsen in Organen, denen normaler Weise keine Epithelien von dem Charakter der Haut- und Schleimhautepithelien zukommen, greift *Thiersch* zu einer Hypothese, dass sich epitheliale Keime entweder mit der Zeit von ihrem Mutterboden abgeschnürt oder schon bei der embryonalen Anlage verirrt hätten, um bei günstiger Gelegenheit ihre Bösartigkeit zu entfalten. *Thiersch* fand warme Anhänger an *Waldeyer*, *Billroth* etc.

Ja *Waldeyer* ging noch weiter. Er strich überhaupt den Namen Epithelialkrebs als Unterscheidung von anderen Formen und stellte den Satz auf, dass alle Carcinome ihrem wesentlichen Bestandtheile nach epitheliale Gewächse seien. „Das Carcinom ist im Wesentlichen eine epitheliale Neubildung, die nur da primär entsteht, wo wir ächt epitheliale Bildungen haben. Secundär kann das Carcinom nur durch direkte Propagation epithelialer Zellen oder auf dem Wege der embolischen Verschleppung durch Blut- oder Lymphgefässe zur Entwicklung gelangen, indem die Krebszellen sofern sie an einen geeigneten Ort gebracht werden, wie Entozöenkeime sich weiter fortzupflanzen vermögen."

Waldeyer begründete seine Behauptung mit der *Remak*'schen Lehre von den 3 Keimblättern, dass, sobald die Zellen sich in die verschiedenen Keimblätter gesondert hätten, sie auch für alle kommenden Zeiten aufhören, einander gleichwerthig zu sein; eine Zelle, welche z. B. ursprünglich dem oberen Keimblatte angehört, oder von einer diesem Blatte zugetheilten Zelle abstammt, kann niemals die embryologischen und physiologischen Leistungen einer Zelle des Darmdrüsenblattes übernehmen.

Es ist natürlich, dass diese Neuerung nicht allein Erstaunen hervorrufen, sondern vielmehr noch zu Forschungen

über diesen Gegenstand auffordern musste. Und in der That traten alsbald andere hervorragende Forscher auf, die für dieses oder jenes Organ die Bestätigung der *Waldeyer*'-schen Lehre erbrachten. Schon vor *Waldeyer* hatte *Cornil* die Ansicht ausgesprochen, dass Krebse der Brustdrüse und des Magens aus einer Wucherung der Drüsenepithelien entständen; *Birch-Hirschfeld* bewies dieses für den Hoden, *Naunyn* und *Fetzer* wiesen es für die Leber nach.

Aber auch der Gegner waren nicht wenige. *Virchow*, *Förster*, *Rokytanski* etc. wollten nur den bindegewebigen Ursprung der epithelioiden Krebszellen gelten lassen. Sie erkannten zwar an, dass die krebsige Entartung eines Organs oft als einfache Hypertrophie, d. h. als Wucherung der Epithelien beginne. Aber, sagten sie, erst dann, wenn durch Wucherung der Bindegewebskörperchen eine Neubildung epithelialen Gewebes bedingt werde, erst dann nehme die Geschwulst den Charakter des Krebses an, d. h. erst dann wohne ihr die Fähigkeit zur Metastasenbildung inne. Andere anerkannte Forscher, wie *Rindfleisch*, *Klebs*, *E. Neumann* etc. erhoben sich über diese Einseitigkeit, indem sie behaupteten, dass die Krebszellen sowohl aus praeexistenten Epithelien, als auch aus Bindegewebskörperchen, farblosen Blutkörperchen und Lymphgefässendothelien entstehen könnten.

E. Wagner unterschied einen Epithelialkrebs und einen Bindegewebskrebs. *Classen* liess die Krebszellen ausschliesslich von ausgewanderten, amöboiden Blutzellen abstammen, *Köster* durch Wucherung der Lymphgefässendothelien und *W. Müller* infolge einer Infektion mit einem besonderen, carcinomatösen Virus entstehen.

Was nun die Leber betrifft, so ist auch hier der Streit, aus welchen Elementen sich das Carcinom, welches hier primär und secundär entstehen kann, entwickle, noch nicht zu Ende geführt. Sehen wir nun von den durch Metastase zu Stande gekommenen Leberkrebsen ab, und betrachten

die Ansichten der Autoren über die Entwicklung des primären Krebses etwas näher.

Nachdem *Rindfleisch* schon im Jahre 1864 seine Beobachtungen und Studien über eine primäre Neubildung in der Leber, die von ihm als „Leberadenoïd" bezeichnet wurde, veröffentlicht hatte, beschreibt *Naunyn* 1866 ein Neoplasma carcinomatöser Natur, das sich primär in der Leber entwickelt hatte. In dieser Arbeit führt *Naunyn* die Entwicklung der Krebszellen auf eine Wucherung der Epithelien der Gallengänge zurück. Die Zellen in den Gallengängen sind im Vergleich zu den normalen mehrfach vergrössert und mit mächtigen Kernen versehen. Gelang es ihm, einen solchen Gallengang bis zur Grenze kleinerer Geschwülste zu verfolgen, so zeigte sich alsdann die Capsula Glisonii erheblich verdickt. Dicke Bindegewebszüge dringen von der Capsel aus in den Leberacinus ein, diesen in ein System von Hohlräumen theilend, an deren Wandungen die Epithelien sitzen, in der Mitte ein Lumen freilassend. Der Uebergang der Geschwulst in das normale Leberparenchym ist schwer zu beobachten. Aber solche Uebergangsstellen sind es, die *Naunyn* das Geständniss abringen, dass die Entwicklung der Krebszellen vielleicht doch auch auf Wucherung der Leberzellen beruhe. Er sagt: „. . . Hier ist die Grenze des Neoplasma, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle ist, schwer zu bestimmen. Es scheint, als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stark körnig getrübten Zellinhaltes zu Zellen des Neoplasma werden."

Waldeyer erhielt von 2 Fällen, die er beobachtete und untersuchte, dieselben Eindrücke, wie *Naunyn* sie beschrieben hat. Doch will auch er nicht, obgleich er niemals Wucherungsvorgänge an den Leberzellen beobachtet hat, bestreiten, dass doch Carcinome von den Leberzellen ihren Ursprung nehmen können.

Weigert spricht sich ebenfalls für die Entwicklung eines Carcinoms von den Gallengängen aus. Er fand die Gallengänge reichlich vermehrt und zu gleicher Zeit vergrössert, ausgebuchtet und geschlängelt. Die Zellen der feinen Gallengangsäste sind vergrössert und mit vergrösserten Kernen versehen. In den carcinomatösen Acinis waren gallengangsähnliche, durch Bindegewebe von einander getrennte Hohlräume eingebettet, deren Zellenauskleidung sich in nichts von der der Gallengänge unterschied. Das Lumen dieser Hohlräume war in einzelnen Fällen ebenfalls mit losen den Gallengangsepithelien ähnlichen Zellen ausgefüllt, in anderen hatten die Zellen ihre Form verloren, und der Inhalt dieser Hohlräume bestand aus rundlichen oder polygonalen Zellen. In *Weigert*'s Falle lag Cirrhosis hepatis vor, eine Combination auf deren Häufigkeit er besonders aufmerksam macht. Woher nun aber die Hohlräume stammen, ist eine Frage, die *Weigert* unentschieden lässt. „Sie konnten", meint er, „aus den normalen fertig gebildeten Gallengängen des erwachsenen Körpers unter Einfluss unbekannter Momente (vielleicht unter Beihilfe der Cirrhosis) oder auch aus in Gallengänge umgewandelten Leberzellenbalken entstanden sein. Möglich aber auch, dass schon von vornherein (vielleicht von Geburt an) ein adenomatöser Zustand der Leber bestanden hat, der unter irgend einem Einfluss zu einer atypischen Wucherung veranlasst wurde."

Wir sehen also, dass diese Autoren die Entwicklung des Leberkrebses auf eine Wucherung der Gallengangsepithelien zurückführen, wenngleich sie die Möglichkeit einer Betheiligung der Leberzellen selbst nicht von vornherein von der Hand weisen. Sie sprechen sogar diese Möglichkeit aus, betonen aber, dass ihnen Wucherungsvorgänge an den Leberzellen nicht zu Gesicht gekommen sind.

Diesen gegenüber hatte *Rindfleisch* schon 1864 in seiner oben erwähnten Arbeit über das „Leberadenoid" nach seinen Untersuchungen die Ueberzeugung ausgesprochen, dass diese

Geschwulst im Wesentlichen auf einer Hyperplasie der Leberzellen beruhe. Hiemit war erwiesen, dass die Leberzellen regenativer Veränderungen fähig sind, vielleicht, dass sie sich auch an der Bildung des Leberkrebses betheiligen. Und in der That schon 1868 war *Rindfleisch* wenigstens für den „diffusen Leberkrebs“ im Stande nachzuweisen, dass die „Leberzellen selbst es sind, die durch vielfache Theilung und Umgestaltung zu Krebszellen werden, während das Capillarnetz die erste Anlage des Krebsstromas abgiebt.“

Zu ähnlichen Resultaten kommt *Fetzer* in seiner Inaugural-Dissertation, Tübingen 1868 über „Histogenese des Leberkrebses“ auch für andere Formen des Leberkrebses. An Uebergangsstellen des fertigen Krebsgewebes in normales Leberparenchym fand er rundliche Zellenherde mit verwischten Zellgrenzen, zwischen denen die Capillarien gänzlich comprimirt waren. Der Uebergang käme nun nach *Fetzer* „durch Hypertrophie und Vermehrung der Leberzellen, durch Verschmelzung der letzteren zu grösseren Protoplasmaklumpen und durch neue Gruppirung des Protoplasma um Kerne herum, die vermuthlich von Leberzellen abstammen, aber in ungleich reichlicherer Anzahl als letztere vorhanden sind, zu Stande.

Im Jahre 1872 erschien nun eine Arbeit von *Perls* über „Histologie des Leberkrebses“, der durch verbesserte Färbemethoden zu neuen Resultaten kam. Er fand, dass das Bindegewebe sich in hervorragendem Grade an der Bildung des Carcinoms betheilige. Von vornherein soll diese carcinomatöse Bindegewebswucherung unregelmässige Leberzellenhaufen, oder selbst einzelne Leberzellen abschnüren, während die Bindegewebswucherung bei Cirrhosis, wenn sie in die Acini eingreift, zunächst den natürlichen Interstitien zwischen den Leberzellen folgt, und bei weiterem Wachsthum vorzugsweise eben nicht einzelne Zellen, sondern ganze, bei gleichzeitigem Leberikterus schlauchartig erscheinende Partien dieses Zellnetzes umwuchert. Diese

Bindegewebswucherung soll vom periportalen Bindegewebe ausgehen, und, indem es grössere oder kleinere Häufchen von Leberzellen abschnürt, werden diese abgeschnürten Leberzellen zu Carcinomzellen umgebildet. Gegen *Naunyn* polemisirend glaubt *Perls*, dass es sich in *Naunyn*'s Falle (s. o.) nicht um eine Entwicklung des Carcinoms von den Gallengangsepithelien aus gehandelt habe, sondern um eine solche der durch den Druck von Seiten der erweiterten Gallengänge abgeplatteten Leberzellen, von denen sich die Wucherung stellenweise in die Gallengänge fortgepflanzt habe. Nach ihm geht also die Entwicklung der Carcinomzellen aus Leberzellen vor sich, aber auch aus Gallengangsepithelien, was, nachdem *Hering* die Gleichartigkeit beider nachgewiesen habe, nichts Auffallendes mehr sei.

Thomas Harris theilt einen Fall von primärem Leberkrebs aus dem pathologischen Institut in Würzburg mit. Es war ein Scirrhus, bei dem man besonders an den Uebergangsstellen der Neubildung in relativ gesundes Gewebe die Entwicklung desselben verfolgen konnte, nämlich die Transformation von Leberzellen in Krebszellen. An den Uebergangsstellen war oft in verschieden grossen Gruppen von Leberzellen ein Pigment abgelagert, welches wie *Th. Harris* meint, durch eine Degeneration der Leberzellen entstanden ist, ähnlich wie man es oft am Herzmuskel, begleitet von fettiger Degeneration antrifft. Die Art und Weise nun, wie sich die Zellen des Pigmentes entledigten, brachte eine Bestätigung für die Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen. — Zarte Bindegewebszüge verästelten sich von den völlig entwickelten Knoten des Neoplasma aus zwischen den pigmentirten Leberzellen, diese in Gruppen von 2 und mehr Zellen abschnürend, und so die Bildung einer Krebsalveole andeutend. Die Anzahl der in einer solchen kleinen Alveole liegenden Leberzellen vermehrte sich durch Theilung, während zu gleicher Zeit aber die pigmentirten Zellen resp. das Pigment sich verringerte, ja zuletzt durch Absorption ganz

verschwand. Die Gallengänge zeigten in diesem Falle nichts Abnormes, besonders aber keine Proliferation.

Orth hat einen Fall von Leberadenom bearbeitet, bei dem deutlich nachgewiesen werden konnte, dass die Adenomzellen von Leberzellen abstammen. Eine weitere interessante Beobachtung, die er an diesem Falle machen konnte, bestand darin, dass an verschiedenen Stellen ein Uebergang des Adenoms in ein typisches Carcinom nachzuweisen war. *Orth* nimmt 3 Ausgangspunkte für die Entwicklung eines primären Leberkrebses an. Zunächst entsteht der Krebs durch eine Wucherung und Umgestaltung der Leberzellen (eigentlicher Drüsenkrebs); sodann durch eine solche der Epithelien der kleinen Gallengänge (Gallengangskrebs). Als dritten Ausgangspunkt endlich sieht er eine von den grösseren Gallengängen ausgehende krebsige Infiltration der Capsula Glissonii an. Vom Hilus aus folgen die Krebsmassen dem Verlauf der Gallengänge, immer kleiner werdend.

Was nun die Formen des Leberkrebses betrifft, so ist es selbstverständlich, dass dieselben die verschiedensten sind, wie beim Carcinom überhaupt. Für den primären Leberkrebs sind besonders 2 Hauptformen charakteristisch. Zu der ersten Form zählt man diejenigen Fälle, in welchen nur ein Knoten, oder nur einige Wenige sich entwickeln, die ihren Sitz hauptsächlich im rechten Lappen haben. Sie sind von kugliger Gestalt, bald von weicher, bald derber Consistenz und weissem oder geröthetem Gewebe. Das Wachsthum eines solchen Knotens geschieht derart, dass die ihn begrenzenden Acini krebsig entarten und mit ihm zusammenfliessen, oder dass in geringer Entfernung sich kleine Knoten bilden, welche später ebenfalls mit ihm confluiren.

Als 2. Hauptform bezeichnet man die diffuse krebsige Entartung, die medullarkrebsige Infiltration (*Rokitansky*). Die Leber ist ziemlich gleichmässig, stark vergrössert, ihre Oberfläche höckrig, ähnlich wie bei der atrophischen Cir-

rhosis, das ganze Parenchym von anastomosirenden Bindegewebszügen durchsetzt.

Als eine weitere Form des Leberkrebses, welche aber primär sehr selten ist, ist der Pigmentkrebs zu erwähnen, der durch schnelles Wachsthum und Verbreiterung charakteristisch ist.

Nicht minder selten, als das vorige ist das teleangiektatische Carcinom, bei welchem die Gefässe einen Hauptbestandtheil des bindegewebigen Stroma's bilden. Der grosse Reichthum an weiten und dünnwandigen Blutgefässen kann gelegentlich ausgedehnte Haemorrhagien herbeiführen.

Wie nun eine weiche Krebsform unter Umständen durch Wucherung des Bindegewebes sich in ein hartes Carcinom (Scirrhus) umwandeln kann, so kann auch aus diesem selbst wieder durch colloide Entartung eine neue Form hervorgehen, nämlich der Gallertkrebs, eine „weiche, gallertartige zitternde, durchscheinende Geschwulst von heller Honigfarbe."

Bezüglich des Wachsthumes der Leberkrebse sei hier erwähnt, dass dasselbe rascher oder langsamer vor sich gehen kann, je nach der Beschaffenheit derselben. Weiche, saftreiche Krebse können sehr schnell an Umfang zunehmen, harte Scirrhen vergrössern sich nur allmählig. Man findet in Krebsknoten, wenn sie schon längere Zeit bestanden haben, regelmässig regressive Processe vor sich gehen. Im ältesten Theile eines Knotens, also meist im Centrum, beginnen die regressiven Metamorphosen, indem die in den Maschen des Fasergerüstes liegenden Zellen verfetten, ja selbst verflüssigen und so zur Resorption gelangen. Nun aber rücken die einzelnen Züge des Fasernetzes dichter zusammen, die Räume werden enger, und es bleibt schliesslich ein narbenartiges Gewebe übrig, das unter dem Messer ein Knirschen verursacht, und aus dem sich ein Krebssaft drücken lässt.

Wenn es mir nun noch gestattet ist, auf die klinischen Erscheinungen des Leberkrebses etwas einzugehen, so fällt

uns hier vor allem die Häufigkeit desselben im höheren Alter gegenüber dem jüngeren auf. Im Kindesalter äusserst selten scheint er nach dem 3. Decennium an Häufigkeit allmählig, aber stetig zuzunehmen und zwischen dem 50 und 60. Lebensjahre am häufigsten zu sein.

Eine irrige Ansicht war es wohl, wenn man geglaubt hat, dass das weibliche Geschlecht vor dem männlichen für Leberkrebs praedisponirt sei. Bedenkt man nämlich die Häufigkeit einer primären, carcinomatösen Erkrankung des Uterus und der Ovarien und ihre Nähe zu der Leber, ferner eine solche der Mamma, Erkrankungsherde, die leicht Metastasen in der Leber setzen, so ist das Ueberwiegen des weiblichen über das männliche Geschlecht wohl bei dieser Erkrankung leicht erklärlich.

In wie weit Contusionen in der Lebergegend als erste Veranlassung des Carcinoms beschuldigt werden können, ist noch nicht endgültig entschieden, wenn es auch wohl wahrscheinlich ist, dass „äussere Verletzungen unter begünstigenden Umständen den ersten Anstoss zu der veränderten Nutrition der Lebersubstanz geben können" (*Frerichs).* Ueberhaupt herrscht, was die Aetiologie des Leberkrebses, wie der Krebse im Allgemeinen, anbelangt, wenig Klarheit und Gewissheit. Wohl glaubt man, besonderen Schädlichkeiten, als üppige oder unzureichende Lebensweise, Missbrauch von Spirituosen, Verletzungen der Leber etc. mit der Aetiologie desselben in Zusammenhang bringen zu dürfen; doch ohne bis jetzt einen sicheren Beweis aus den bisherigen Erfahrungen erbracht zu haben. Dasselbe gilt von der Heredität, welcher einige Autoren einen besonderen Einfluss vindiciren wollen.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass diese Krankheit in tropischen Gegenden seltener vorzukommen erscheint, als in gemässigten Breiten.

Die Symptome, durch welche sich das Krankheitsbild der Lebercarcinome manifestirt, sind mannigfachster Art,

im Beginne aber meist dunkel. Ja es kommen Fälle zur Beobachtung, bei welchen unter gewissen Umständen das Leberleiden, sei es nun primär oder secundär, vollständig symptomlos und latent oder maskirt durch andere die Krankheit complicirende Zustände verlaufen kann. Erst die Autopsie giebt den Leberkrebs zu erkennen, dessen Diagnose bei Lebzeiten unmöglich war. Zu diesen Complicationen sind die Fälle zu rechnen, wo die Leber durch Meteorismus, Ascites etc. der Untersuchung entweder ganz entzogen wird, oder wo die Untersuchung doch nur so ungenau geführt werden kann, dass man auf Grund derselben nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu stellen im Stande ist. So konnte in der hiesigen Klinik im S. S. 87 die Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines Carcinoma hepatis gestellt werden, nachdem die Vergrösserung der Leber in dem durch einen Ascites ziemlich stark verbreiteten Unterleibe durch das Ballotement derselben nach Druck auf den Ascites konstatirt war, was später die Autopsie bestätigte. In anderen Fällen können nun auch die das Leberleiden hervorrufenden primären Krankheiten die Aufmerksamkeit von dem Leberleiden ab- und jenen ausschliesslich zuwenden. Jedoch gehören diese Fälle zu den Ausnahmen. Im Grossen und Ganzen tritt in der Regel eine Reihe von Erscheinungen auf, welche zur Sicherung der Diagnose charakteristisch genug sind.

Die subjectiven Beschwerden, über welche die meist in dem mittleren oder vorgerückteren Lebensalter stehenden Patienten klagen, sind anfangs für gewöhnlich dyspeptische und beschränken sich auf ein unbehagliches Gefühl von Druck, Vollsein, Abnahme der Esslust, Auftreibung und Empfindlichkeit im Epigastrium und rechten Hypochondrium, Uebelkeit und Erbrechen, retardirter Stuhl: selten zeigen sich Diarrhöen, die aber bisweilen einen dysentrischen Charakter annehmen können. Nur in seltenen Fällen bleiben die Funktionen des Magens und Darms geregelt und der Appetit gut.

Im Allgemeinen ist für die Diagnose eines „Carcinoma hepatis“ das sicherste Symptom die Vergrösserung der Leber; aber auch hier nur dann, wenn auf der Leberoberfläche bei der Palpation Protuberanzen gefühlt werden können, da auch andere chronische Leberkrankheiten, wie die Hyperaemie und Muskatnussleber, die beginnende Cirrhosis, die amyloide Entartung etc. eine ähnliche Anschwellung darbieten können. Die Volumzunahme der Leber kann ganz bedeutend werden, sodass dieselbe über 20 Pfund wiegt, und die Bauchhöhle vollständig ausgefüllt wird. Mit der Vergrösserung des Organs ändern sich auch gewöhnlich die Formverhältnisse. Es erscheinen auf der Leberoberfläche durch die Bauchdecken hindurch tastbare, grössere oder kleinere Hervorragungen, die bei tiefer Respiration und dünnen Bauchdecken bisweilen dem Auge sichtbar werden können, indem sie die Bewegungen der In- und Exspiration mitmachen. Diese knolligen Hervorbuchtungen fühlen sich entweder hart oder weich, manchmal fast fluctuirend an und sind auf Druck schmerzhaft. Uebrigens sind die Vergrösserung der Leber und die unebene, knollige Oberfläche nicht bei jedem Leberkrebs vorhanden; vielmehr wird die Zahl der Fälle mit nicht nachweisbarer Vergrösserung auf $^1/_4$ der Gesammtmenge angegeben. Ebenso verhält es sich mit der Empfindlichkeit des Organs, die ausserdem noch in Bezug auf ihre Stärke in hohem Grade wechselt. In einer Reihe von Fällen ruft schon die Perkussion Empfindung von Schmerz hervor, während in anderen Fällen tiefgreifende Palpationen ohne Schmerz ertragen werden. Wahrscheinlich wird diese Schmerzhaftigkeit des Organs durch Spannungen seiner Kapsel bei der raschen Entwicklung des Neoplasmas oder durch entzündliche Vorgänge und Reizzustände in derselben hervorgerufen.

Wie die Schmerzhaftigkeit, so sind auch die übrigen Symptome des Lebercarcinoms diagnostisch weniger bedeutungsvoll. Zunächst ist der Ikterus zu erwähnen, eines

der wichtigsten Symptome, manchmal sogar das einzige, welches direkt auf eine Leberaffektion hinweist. Diese Gelbsucht kann nun partiell oder total sein, je nachdem die Gallenstase durch Kompression von grösseren oder kleineren Gallengängen hervorgerufen ist, oder sogar auf Verstopfung des Ductus choledochus oder hepaticus beruht. Doch nicht immer sind im Verlaufe eines „Carcinoma hepatis" die Krebstumoren durch ihre Druckwirkung Ursache eines Ikterus. Oft fehlt derselbe ganz, und hängt die ikterische Verfärbung und die Entfärbung der Faeces oftmals von Catarrhen der Gallenwege oder von Gallensteinen ab.

Ergüsse in die Bauchhöhle, etwa in 50% der Fälle vorhanden, können bald rein seröser Natur, bald von mehr oder minder stark ausgeprägtem, entzündlichem Charakter sein. Dieser Ascites wird durch verschiedene Momente verursacht; so durch die Verlegung der Pfortaderbahnen, die schlechte Ernährung der Gefässwände und durch eine von der Leber aus über das Bauchfell sich verbreitende Peritonitis. Die Ausbreitung des Ascites ist für gewöhnlich mässig, nie wird er so hochgradig wie bei Cirrhosis hepatis, wenngleich er oft auch so bedeutend werden kann, dass die Palpation der Leber unmöglich wird. Erwähnt sei hier noch das Oedem der unteren Extremitäten, besonders der Knöchel, welches in späteren Stadien theils durch die in Folge des Marasmus verlangsamte Blutcirculation oder auch durch Druck auf die V. cava inf. veranlasst wird.

Die Milz wird bei Lebercarcinomen nur selten vergrössert gefunden.

In manchen Fällen treten von Seiten des Respirationsapparates Erscheinungen auf, die ein Uebergreifen des Krebses auf das Diaphragma und die Lungen erkennen lassen, ohne dass die Athmung dabei wesentlich beeinträchtigt wäre. Mehr aber wird dieses der Fall, wenn die Lunge durch den Druck der durch den Ascites ausgedenhten Bauchhöhle comprimirt, oder wenn die Respiration durch

eine rechtsseitige Pleuritis gestört wird. Ueberdies leiten in den späteren Stadien, wie bei allen cachektischen Zuständen, so auch hier Lungenödeme und consecutive Pneumonieen oft den Tod ein.

Fiebererscheinungen sind in einzelnen Fällen von rapiderem Verlaufe beobachtet; bei den chronischen Formen fehlen dieselben vollständig. Die Pulsfrequenz kann dabei vermehrt sein.

Sobald Ikterus besteht, lässt sich im Urin natürlich je nach der Intensität desselben eine grössere oder geringere Menge vou Gallenbestandtheilen nachweisen. Für gewöhnlich zeigt der Harn in vorgeschrittenen Fällen eine trübe Färbung, und bei hydropischen Ergüssen ist sein Volumen vermindert

Während diese geschilderten Symptome sich allmählig heranbilden, lässt in den meisten Fällen auch der äussere Habitus der Kranken, das fahle, gelbliche, kachektische Aussehen, die Abmagerung, die trockene, welke Beschaffenheit der Haut auf ein carcinomatöses Leiden schliessen. Nur ausnahmsweise erscheint die Constitution nicht alterirt, der äussere Habitus der befallenen Individuen unverändert.

Der allgemeine Kräfteverfall und die sich immer steigernde Beeinträchtigung aller nutritiven und funktionellen Verhältnisse schreitet bald schneller, bald langsamer vorwärts, je nach dem Charakter und der Intensität der störenden Momente, welche bald stärker, bald schwächer ihre Wirkung äussern. So giebt es, wenn auch sehr seltene Fälle, wo der Verlauf dem einer akuten Krankheit ähnlich ist und unter continuirlichem Fieber in 4—8 Wochen zum Tode führt. In anderen Fällen wieder erstreckt sich das Leiden über Monate, ja sogar Jahre, bis der Krebsmarasmus den höchsten Grad erreicht hat, und der exitus letalis eintritt. Niemals ist indess der Verlauf ein vollkommen gleichmässiger; Exacerbationen und Remissionen wechseln ab. Perioden beschleunigten Wachthums, gesteigerten Schmerzes und intercurrirenden Fiebers weichen solchen der Erholung,

des Stillstandes, ja sogar des Rückschrittes der Krankheit. Immer aber ist der Ausgang des Leberkrebses, wie des Krebses überhaupt in den Tod.

Unter solchen Umständen wird die Prognose immer eine infauste sein. Die mögliche Lebensdauer hängt lediglich von dem mehr weniger langsamen Verlauf der Krankheit ab. Unaufhaltsam aber und sicher schreitet das Uebel weiter und weiter, bis endlich der exitus letalis erfolgt.

Differential diagnostisch bietet die Erkrankung unter Umständen manchmal Schwierigkeiten dar. Abgesehen von jenen Fällen, in welchen die Diagnose durch anderweitige Erkrankungen und Complicationen überhaupt unmöglich wird, sind besonders die Anfänge der Krankheit bei dem Mangel jeglicher hervorragenden Symptome sehr schwierig zu bestimmen. Erst der Verlauf, die lange Dauer, das Alter der Patienten, ihre Abzehrung und ihr kachektisches Aussehen können die Vermuthung eines Lebercarcinoms wach rufen. Von Verwechselungen eines Leberkrebses mit anderen Krankheiten des Organs selbst, sowie benachbarten sei hier zunächst die Amyloidleber erwähnt. Auch hier besteht eine colossale Volumzunahme der Leber; allein die Art der Schwellung, die sich nicht scharf verjüngenden, sondern dick und etwas plump erscheinenden Ränder der Leber, ferner die gleichzeitig vorhandene Amyloidmilz und Albuminurie sind differential-diagnostisch von Wichtigkeit. Ausserdem fehlen die Unebenheiten und Schmerzen, und werden sich für die amyloide Degeneration immer Causalmomente, wie cariöse, tuberculöse und syphilitische Processe nachweisen lassen.

Viel eher schon giebt die cirrhotische Leber, welche eine höckrige Oberfläche hat und Schmerzen zeigt, Anlass zu Irrthümern. Jedoch ist hier die Milzanschwellung, welche nur in etwa $1/5$ der Fälle fehlt, und der hochgradige Ascites von diagnostischer Bedeutung. Hiezu kommt noch als aetiologisches Moment erwiesener Missbrauch spirituöser Getränke,

und im weiteren Verlauf der Krankheit die sich allmählig einstellende Verkleinerung und Schrumpfung der Leber, welche vorher vergrössert nachgewiesen werden konnte.

Die syphilitische Leber bietet bei ihrer unebenen durch Narbencontraction vielfach gelappten und knolligen Oberfläche oft nur durch den weiteren Verlauf oder durch die in anderen Organen nachweisbaren durch Syphilis bedingten Veränderungen, sowie durch eine diesbezüglich angestellte, erfolgreiche Behandlung Unterscheidungsmerkmale vom Leberkrebs. Ausserdem behält aber das Organ die Consistenz des normalen Leberparenchyms, welches bei Carcinom der Leber stets verändert ist, bei.

Ferner seien hier noch die Schnürleber, Echinococcus, Leberabcesse und die durch Verschliessung des ductus hepaticus et choledochus veranlasste Ektasie der Gallengänge und Gallenblase erwähnt.

Von den Erkrankungen der Nachbarorgane sind es besonders die Carcinome des Magens und des Omentums, welche leicht Verwechselungen mit Lebercarcinom zulassen. Namentlich sind von diesen diejenigen Neubildungen der Leber schwer zu unterscheiden, welche im linken oder am Rande des rechten Lappen ihren Sitz haben. Jedoch sind in diesen Fällen die Form und die Begrenzung der Geschwulst, sowie bei Magencarcinom das Erbrechen und das Aussehen des Erbrochenen von diagnostischem Werthe.

Bei etwa im Colon transversum angesammelten Kothmassen schafft eine tüchtige Reinigung des Darmrohres durch Ricinus Aufklärung.

Bei der durchaus schlechten Prognose und der absoluten Unheilbarkeit des Leberkrebses kann natürlich von keiner erfolgreichen, das Uebel beseitigenden Therapie die Rede sein; vielmehr müssen wir uns bei der Behandlung, sobald die wahre Natur der Krankheit einmal richtig festgestellt ist, auf ein symptomatisches Verfahren beschränken. Hierin liegt der Werth einer richtigen Diagnose, damit eben nicht

durch ein fehlerhaftes Verfahren einerseits der unglückliche Ausgang beschleunigt, andererseits Leberaffectionen, die einer Heilung fähig sind, einer ungeeigneten Therapie unterworfen werden. Eingreifende Curen, die schwächend wirken, sind vor allen Dingen zu meiden, da ja an und für sich die Kräfteabnahme nur zu schnell und sicher unaufhaltsam fortschreitet. Um die Kräfteabnahme zu bekämpfen, regele man vor allem die Verdauung durch eine passende, kräftigende Diät und milde die Verdauung befördernde Mittel. Auftretende Schmerzen, Schlaflosigkeit, Unruhe etc. lindere man am besten durch warme Cataplasmen, narkotische Einreibungen, warme Bäder und inneren Gebrauch der Narkotica. Wird der Ascites sehr hochgradig, so dass von Seiten der gehemmten Respiration, oder von Seiten einer drohenden Entzündung und Gangrän der Haut eine nahe Gefahr für das Leben zu fürchten ist, dann ist die Punction erlaubt. Doch darf man nie bei der Entscheidung für die Operation ausser Acht lassen, wie schwerwiegend der Eingriff ist, da ja dem an und für sich schon sehr geschwächten Organismus grössere Mengen von Eiweiss (denn nichts anderes, als eine Eiweisslösung stellt die in der Bauchhöhle angesammelte Flüssigkeit dar) entzogen werden. Allerdings spüren die Kranken nach der Operation eine spontane Erleichterung. Doch nur zu bald sammelt sich die Flüssigkeit wiederum in der Bauchhöhle an, und die Erfahrung lehrt, dass von der ersten Punktion an die Entkräftigung oft noch rascher fortschreitet und den letalen Ausgang beschleunigt. Diuretica oder Drastica anzuwenden, ist ebenfalls nutzlos.